INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 N°74

BUSCA REALIZADA EM 17 DE JULHO DE 2020

APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referentes ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 14 ARTIGOS E 13 PROTOCOLOS

A pirâmide apresentada abaixo foi construída a partir do desenho experimental de cada estudo e não da qualidade metodológica de cada referência:

Distribuição da frequência de publicações por classificação metodológica.

SUMÁRIO

VACINA

REVISÃO NARRATIVA \ *CANADÁ*

Nessa revisão, os autores abordam o desenvolvimento da vacina da COVID-19, incluindo os resultados dos primeiros ensaios clínicos da Fase I e descrevem uma série dos primeiros candidatos que estão surgindo no campo. Os candidatos a vacina foram classificados, pelos autores, em oito plataformas de desenvolvimento. Duas plataformas abordam ácidos nucleicos, DNA (com 12 candidatos) e RNA (com + de 20 candidatos). Essas plataformas de ácido nucleico pertencem a nova geração de vacinas. Embora não tenham recebido licenciamento para uso em humanos, vários estudos estão sendo realizados. Uma terceira categoria denominada “à base de proteínas” (também referida como vacina de subunidade) inclui uma ampla gama de tecnologias para preparar antígenos de proteína viral imuno estimulantes e representa a maior categoria de todos os atuais candidatos a vacina da COVID-19 (+ de 44). Embora essa plataforma seja nova, vacina com essa tecnologia já é usada (papilomavírus humano). A quarta e quinta categorias são baseadas em vetores virais, semelhantes aos usados em terapia gênica e incluem vetores não replicantes (+ de 16 candidatos) e vetores replicantes (+ de 14). Há também plataformas com a inativação do vírus SARS-CoV-2 (com um produto químico tal como β-propriolactona, inibindo a fusão da membrana viral) ou com a sua atenuação (por técnicas como a desotimização de códons). Nessas plataformas há oito e três candidatos a vacina, respectivamente. A plataforma, denominada outros pelos autores, conta com 10 candidatos e aborda tecnologias como vacinas semelhantes a vírus. Cabe ressaltar que mais de 125 estudos com candidatos a vacina estão em andamento, o que é surpreendente, visto o curto período de tempo. Nessa revisão os autores detalham 16 das mais de 125 vacinas candidatas para a COVID-19, e concluem que a médio prazo será possível a disponibilização de uma delas.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação de revisões narrativas. Trata-se de uma revisão abrangente sobre o panorama geral dos candidatos a vacinas para a COVID-19. Os autores chegam a detalhar 16 candidatos a vacinas, relatam não apoiar nenhum deles em particular, mas não explicam o porquê da escolha desses estudos.

VACINA

REVISÃO NARRATIVA \ *ÍNDIA*

Nesta revisão narrativa, os autores consideram que, por ainda não haver um tratamento eficaz para a COVID-19, uma vacina eficaz e segura deve ser fabricada o mais rápido possível e disponibilizada para todos os países e populações afetadas pela pandemia a um preço acessível. Com isso, houve uma corrida para o desenvolvimento de uma vacina que seja eficaz e segura e os autores discorrem sobre os métodos utilizados para desenvolvimento das mesmas. Atualmente, 108 vacinas foram desenvolvidas, das quais seis estão em ensaios clínicos. São elas: Ad5-nCoV da CanSino Biologicals Inc, mRNA-1273 da Moderna, PiCoVacc da Sinovac Biotech, ChAdOx1 da Universidade de Oxford, BNT162

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

(a1, b1, b2, c2) da BioNTech e a INO-4800 da Inovio. Apesar de reconhecerem a importância do desenvolvimento da vacina, os autores alertam sobre a possibilidade de consequências desastrosas da corrida para esse desenvolvimento e que possíveis atalhos ou aplicações do que eles chamam de "correções rápidas" devem ser feitas com muita cautela.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas disponíveis para avaliação de revisões narrativas. Em leitura crítica, os autores discorrem sobre a resposta imune necessária no desenvolvimento de vacinas, não necessariamente na resposta imunológica da COVID-19. A escrita do texto se assemelha mais a um artigo de opinião do que a uma revisão narrativa.

HIDROXICLOROQUINA, AZITROMICINA, LOPINAVIR/RITONAVIR, BALOXAVIR/MARBOXIL, FAVIPRAVIR, REMDESIVIR, TOCILIZUMABE, CORTICOSTEROIDES E PLASMA

REVISÃO SISTEMÁTICA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA E ITÁLIA*

A presente revisão sistemática teve o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança de diferentes tratamentos para COVID-19. Foram buscados artigos publicados entre dezembro de 2019 e 11 de maio de 2020 no PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane Central, Google Scholar e medRxiv. Os critérios de inclusão foram: ensaios clínicos randomizados, séries de casos, estudos prospectivos e retrospectivos, com texto na íntegra e que apresentassem desfechos do tratamento de pacientes com mais de 18 anos. O desfecho primário avaliado foi mortalidade, e os secundários foram: taxa de recuperação clínica, necessidade de ventilação mecânica, negativação viral, melhora radiológica, alta e eventos adversos. O tempo para melhora clínica e negativação viral também foram avaliados quando disponíveis. O número necessário para tratar (NNT) e o número necessário para causar dano (NNH) também foram considerados. Dos 3664 artigos identificados, 29 foram incluídos na revisão, sendo a maioria realizados na China (n = 19). Oito estudos eram ECR, quatro eram estudos prospectivos e o restante retrospectivos. Quinze estudos estavam publicados e 14 eram *pré-prints*. Em relação aos esquemas terapêuticos, a maioria (n = 12) tinha como intervenção a hidroxicloroquina (HCQ). Os estudos envolveram um total de 3624 pacientes no grupo intervenção e 1583 no grupo controle. Em relação à mortalidade, 24 estudos trouxeram esse desfecho, sendo que a taxa foi de 12.8% (IC95%: 8.1%–17.4%). Restringindo a análise apenas para os estudos com HCQ (n = 3152), os autores concluíram que a mortalidade foi significativamente maior no grupo que utilizou esta medicação (OR: 1,86, IC95%: 1,38–2,50, I^2 = 29%, p < 0,001). Análise de subgrupo com os dois estudos que usaram apenas HCQ, sem adição de outra medicação, como azitromicina, mostrou que a mortalidade continuou a ser maior no grupo HCQ (OR: 2,17, IC95%: 1,26–3,72, I^2 = 43%). Os eventos adversos também foram maiores no grupo HCQ (OR: 3,88, IC95%: 1,60–9,45). Para os demais desfechos, não houve diferença significativa.[3]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews* ,7 de 16 domínios foram atendidos. As fragilidades identificadas estiveram relacionadas à: ausência de protocolo (domínio 2- apesar dos autores relatarem a sua disponibilidade, nesta versão *pré-print* ele não estava nos apêndices), falta de detalhes sobre a escolha e desenho dos estudos incluídos (3- apenas dizem que incluíram estudos prospectivos e retrospectivos, mas não detalham o desenho deles), ausência de justificativa para os estudos excluídos (7- falam que documentaram a exclusão, mas não trazem a lista nesta versão do artigo), descrição limitada dos estudos incluídos (8), os autores optaram por avaliar a qualidade metodológica apenas dos ECR, e ela não estava disponível (9), a fonte de financiamento dos estudos incluídos não foi relatada (10), os autores da revisão não avaliaram a potencial repercussão do risco de viés de cada estudo sobre os resultados da metanálise, nem na análise e interpretação dos resultados (12,13), e o viés de publicação não foi adequadamente investigado (15).

DARUNAVIR/COBICISTATE

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *CHINA*

Neste ensaio clínico randomizado, o objetivo dos pesquisadores foi avaliar a atividade antiviral e a segurança do darunavir/cobicistate (DRVC) no tratamento da COVID-19. Este ensaio aberto foi realizado em um hospital em Xangai, China. O estudo foi desenhado para incluir 30 participantes com diagnóstico laboratorial de infecção por SARS-CoV-2 (15 em cada grupo). Os participantes foram randomizados de acordo com o número de registro do prontuário. No grupo intervenção, receberam um comprimido por dia contendo 800 mg de darunavir e 150 mg de cobicistate, por cinco dias. Tanto no grupo intervenção quanto no controle os pacientes receberam interferon alfa 2b e o cuidado padrão estipulado pelo hospital. O desfecho primário avaliado foi negativação da carga viral em exame de RT-PCR após sete dias da randomização, e os secundários incluíram negativação viral com 3 e 5 dias, taxa de pacientes em estado crítico após 14 dias da randomização, mortalidade e eventos adversos. A proporção de negativação dos resultados de PCR no dia 7 foi de 46,7% (7/15) e 60,0% (9/15) nos grupos DRVC e controle (p = 0,72), respectivamente. A taxa de negativação viral no dia 3 foi de 20% (3/15) em ambos os grupos, enquanto o número aumentou no dia 5 para 26,7% (4/15) no grupo intervenção e permaneceu 20% (3/15) no controle. Quatorze dias após a randomização, um participante do grupo DRVC evoluiu para a forma grave da doença e interrompeu o tratamento com o fármaco, enquanto todos os pacientes do grupo controle permaneceram estáveis (p = 1,0). A frequência de eventos adversos nos dois grupos foi similar. Com base nos resultados os autores concluem que não é possível dizer que o tratamento com DRVC, em relação ao cuidado padrão, melhore a negativação viral, apesar de ser bem tolerado pelos pacientes.[4]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a Ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados, o estudo tem alto risco de viés, conforme avaliações: 1) Geração de sequência aleatória: alto risco de viés, pois foi baseada no número do prontuário; 2) Ocultação da alocação: alto risco de viés, pois foi utilizado um processo aberto de randomização; 3) Cegamento de participantes e profissionais: alto risco de viés, pois o ensaio era aberto; 4) Cegamento de avaliadores de desfecho: alto risco de viés, pois o ensaio era aberto; 5) Desfechos incompletos: baixo risco de viés, pois as perdas não foram significativas; 6) Relato de desfecho seletivo: baixo risco de viés, já que os desfechos previstos foram relatados; 7) Outras fontes de viés: baixo risco de viés.

INTERFERON β-1A

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ IRÃ

Neste ensaio clínico randomizado, os pesquisadores avaliaram a eficácia e segurança de interferon β-1a (IFN β-1a) no tratamento da COVID-19 de pacientes internados num hospital em Teerã, Irã. O grupo da intervenção recebeu IFN β-1a (*n* = 42) em injeções subcutâneas, 3 vezes por semana, por duas semanas, associado aos medicamentos do protocolo padrão de tratamento no Irã (hidroxicloroquina + lopinavir/ritonavir ou atazanavir/ritonavir); o grupo controle (*n* = 39) recebeu apenas o protocolo padrão de tratamento. Corticosteroides foram utilizados por 61,9% do grupo IFN e 43,6% do controle; 35,7% e 25,6%, respectivamente, também receberam imunoglobulina. O tempo para melhora da resposta clínica não foi diferente entre o grupo IFN e o controle (9,7 ± 5,8 *vs.* 8,3 ± 4,9 dias respectivamente, $p = 0,95$). No 14 dia de acompanhamento, os autores observaram diferença entre a proporção de altas, com quase o dobro da chance de receber alta no grupo IFN (OR = 2,5; IC95%: 1,05-6,37). A mortalidade geral após 28 dias foi menor no grupo IFN em relação ao controle (respectivamente 19% e 43,6%, $p = 0,015$). Foram observados efeitos adversos relacionados à aplicação de injeção em 8 pacientes (19%) do grupo INF, como febre, calafrios, mialgia e dor de cabeça. Um paciente do grupo IFN apresentou hipersensibilidade à medicação, com reações cutâneas, e outros 4 participantes apresentaram sintomas neuropsiquiátricos (agitação grave e variações de humor). Os pesquisadores concluíram que apesar de o IFN β-1a não ter alterado o tempo para melhora da resposta clínica, sua associação ao protocolo padrão de tratamento aumentou significativamente as altas no dia 14 e diminuiu a mortalidade em 28 dias. Segundo eles, a introdução precoce do medicamento também teve maiores efeitos.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a Ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados o estudo tem alto risco de viés, conforme avaliações: 1) Geração da sequência aleatória: os autores relatam ter gerado lista aleatorizada utilizando estratégia de blocos permutados (baixo risco de viés); 2) Ocultação de alocação: envelopes opacos, numerados sequencialmente, foram utilizados adequadamente para ocultar a alocação dos participantes (baixo risco de viés); 3) Cegamento de participantes e profissionais: o estudo é aberto, ou seja, não há cegamento dos participantes e profissionais (alto risco de viés); 4) Cegamento de avaliadores de desfecho: as medidas foram realizadas pelos profissionais sem cegamento, e não há informação sobre status de cegamentos dos profissionais de laboratório (alto risco de viés); 5) Desfechos incompletos: os autores justificam a perda de acompanhamento em imagem, mas não utilizam estratégias para contorná-las (alto risco de viés)); 6) Relato de desfecho seletivo: todos os desfechos previstos no protocolo foram apresentados corretamente (baixo risco de viés); 7) Outras fontes de viés: o diagnóstico dos pacientes não foi o mesmo, alguns por teste RT-PCR e outros por imagens clínicas.

HIDROXICLOROQUINA

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *ESPANHA*

Neste ensaio clínico randomizado, o objetivo foi determinar se o tratamento precoce com hidroxicloroquina (HCQ) seria mais eficaz do que nenhum tratamento para pacientes ambulatoriais com COVID-19 leve. Os casos elegíveis foram pacientes adultos não hospitalizados com infecção recentemente confirmada por SARS-CoV-2 e menos de cinco dias de sintomas. Os pacientes foram designados para receber HCQ (800 mg no dia 1, seguidos por 400 mg uma vez ao dia por 6 dias) ou nenhum tratamento antiviral (não controlado por placebo). Os desfechos avaliados foram a redução da carga viral de RNA nos *swabs* nasofaríngeos até 7 dias após o início do tratamento, a progressão da doença do paciente (usando a escala da OMS) e o tempo para concluir a resolução dos sintomas. Os eventos adversos foram avaliados em até 28 dias. Foram incluídos 293 pacientes, sendo 157 no braço de controle e 136 no braço de intervenção. Os dois braços do estudo tinham características semelhantes, incluindo idade, sexo, comorbidades, frequência dos sintomas e carga viral nasofaríngea (7,90 (DP 1,82) Log_{10} cópias/mL). A idade média dos pacientes foi de 41,6 anos (DP 12,6), e 201 (68,6%) deles eram mulheres. As diferenças médias na carga viral da linha de base ao dia 3 foram -1,41 e -1,41 Log_{10} cópias/mL no braço de controle e intervenção, respectivamente (diferença [d] 0,01 [IC 95% -0,28; 0,29]), o que também foi observado no dia 07: -3,37 e -3,44 no braço de controle e intervenção, respectivamente (d -0,07, [ICQ 95%: -0,44; 0,29]). Além disso, o tratamento não reduziu o risco de hospitalização (7,1%, controle *vs.* 5,9%, intervenção; RR: 0,75, ICQ 95% 0,32; 1,77]) nem reduziu o tempo para concluir a resolução dos sintomas (12 dias, controle *vs.* 10 dias, intervenção; $p = 0,38$). Não foram relatados eventos adversos significantes relacionados ao tratamento. Os autores concluem que em pacientes com COVID-19 leve, nenhum benefício foi observado com a HCQ além dos cuidados usuais.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a Ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados o estudo tem risco de viés moderado, conforme avaliações: 1) Geração de sequência aleatória: baixo risco de viés, pois foi utilizada a geração de números randômicos por computador. 2) Ocultação da alocação: risco de viés baixo, pois foi feito por um terceiro não participante do estudo; 3) Cegamento de participantes e profissionais: alto risco de viés, pois ambos sabiam sobre o tratamento; 4) Cegamento de avaliadores de desfecho: risco de viés incerto, uma vez que não há informação suficiente para julgar; 5) Desfechos incompletos: baixo risco de viés, pois as perdas não foram significantes; 6) Relato de desfecho seletivo: baixo risco de viés, já que os desfechos previstos foram relatados; 7) Outras fontes de viés: baixo risco de viés.

HIDROXICLOROQUINA

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA E CANADÁ*

A hipótese dos autores foi que a hidroxicloroquina nos primeiros dias de sintomas poderia alterar o curso da COVID-19. Foram incluídos adultos não hospitalizados com 4 dias ou menos de sintomas e infecção por SARS-CoV-2 confirmada por PCR ou sintomas compatíveis após exposição de alto risco nos últimos 14 dias. A hidroxicloroquina foi prescrita em 1 dose de 800 mg, 600 mg de 6 a 8 horas depois e 600 mg uma vez/dia por mais 4 dias (5 dias no total), o esquema do placebo era igual. Os dados da pesquisa foram autorreferidos nos dias 1, 3, 5, 10 e 14. O desfecho primário inicial foi permanência ou morte no dia 14. No entanto, como a incidência desses desfechos foi baixa, os investigadores propuseram ao Comitê de Monitoramento (cego para os resultados parciais) mudar o desfecho primário para a alteração na gravidade geral dos sintomas em 14 dias. Dos 423 participantes que contribuíram com dados para o desfecho primário, a idade mediana foi de 40 anos e 56% (*n* = 238) eram mulheres. As comorbidades frequentes incluíam asma (11%), hipertensão (11%) e diabetes (4%); 68% dos participantes não relataram condições médicas crônicas. No geral, 56% (236 de 423) dos participantes se inscreveram dentro de 1 dia após o início dos sintomas. O grupo hidroxicloroquina teve uma redução média da linha de base de 2,60 pontos na escala analógica visual de 10 pontos para a gravidade dos sintomas, em comparação com uma redução de 2,33 pontos no grupo placebo (diferença absoluta: -0,27 pontos [IC 95%: -0,61 a 0,07 pontos]; p = 0,117). A hidroxicloroquina não causou uma diminuição estatisticamente significativa na prevalência ou gravidade dos sintomas ao longo de 14 dias. Em análise *post hoc*, os autores encontraram melhora naqueles que receberam hidroxicloroquina em comparação com o placebo, quando tomaram pelo menos 75% do medicamento prescrito (benefício relativo de 19,5%). A incidência de hospitalização ou morte foi de 3,2% (15 de 465), e não houve diferença entre os grupos (p = 0,29). Os efeitos adversos foram mais comuns naqueles que receberam hidroxicloroquina (43% [92 de 212] *vs.* 22% [46 de 211]; p < 0,001). Com a hidroxicloroquina, os sintomas gastrointestinais foram os efeitos adversos mais relatados. Em conclusão, a hidroxicloroquina não reduziu substancialmente a gravidade ou prevalência dos sintomas em pessoas não hospitalizadas com COVID-19 precoce.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a Ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados o estudo tem baixo risco de viés, conforme avaliações: 1) Geração de sequência aleatória: baixo risco de viés, pois foram gerados por estatísticos, e estratificados em blocos; 2) Ocultação da alocação: baixo risco de viés, pois a ocultação foi feita pelas farmácias, comprimidos de intervenção e placebos iguais, caixas fechadas e opacas; 3) Cegamento de participantes e profissionais: baixo risco de viés, pois o cegamento de participantes e profissionais foi assegurado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado; 4) Cegamento de avaliadores de desfecho: baixo risco de viés, pois os avaliadores de desfecho eram os próprios pacientes, por meio de dados autorreferidos e respondidos por *e-mail*. Avaliação no final do estudo mostrou que o cegamento foi mantido; 5) Desfechos incompletos: baixo risco de viés, pois perdas balanceadas entre os grupos (Hidroxicloroquina: 13%; Placebo: 14%); 6) Relato de desfecho seletivo: baixo risco de viés, pois protocolo disponível, sem mudanças significativas; 7) Outras fontes de viés: alto risco de viés, pois todos os dados dos pacientes são autorreferidos.

TOCILIZUMABE

COORTE RETROSPECTIVA \ *ESPANHA*

Trata-se de um estudo de coorte, em que os pesquisadores avaliaram os efeitos do uso de tocilizumabe (TCZ) em 88 casos graves de pneumonia por COVID-19, selecionados entre 16 e 27 de março num hospital universitário em Madrid, Espanha. Os pacientes receberam três (8%), duas (63,8%) ou uma (28,4%) dose de TCZ. Obedecendo aos protocolos de tratamento locais, todos os pacientes também receberam lopinavir/ritonavir e/ou hidroxicloroquina; todos os pacientes receberam profilaxia para tromboembolismo com heparina. Os participantes também poderiam receber interferon-β, corticosteroides e/ou antibióticos de acordo com o critério do médico responsável e condição clínica. As taxas de melhora clínica nos dias 7 e 14 após uso de TCZ foram 44,3% e 73,9%. Na análise, os pesquisadores apontam que o uso prévio ou concomitante de interferon-β e lactato desidrogenase esteve associado negativamente com a melhora clínica no dia 7. A mortalidade geral foi de 6,8% entre os participantes. Não foram registrados eventos adversos atribuíveis à TCZ. Os autores concluem que tocilizumabe parece ser útil e seguro como terapia para casos graves de COVID-19.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 8 de 11 critérios foram atendidos. Não foram mencionados nem avaliados os possíveis fatores de confundimento inerentes à coorte. O relato também está limitado pelo tempo de acompanhamento (20 dias para os últimos pacientes incluídos). Segundo resultado dos autores, uma proporção dos pacientes ainda se encontrava internada no momento de conclusão da análise, impedindo avaliar adequadamente os desfechos de alta hospitalar e óbito.

GANCICLOVIR, OSELTAMIVIR, REZOLSTA, MEROPENEM E LINEZOLIDA

RELATO DE CASO \ *ITÁLIA*

Este estudo apresenta o relato de caso de uma mulher de 41 anos que deu entrada na emergência de um hospital em Parma, Itália, no dia 14 de março de 2020. Relatou tosse seca, febre alta e cansaço na última semana. No exame físico, apresentou febre (39,6°C), hipertensão arterial (180/100 mmHg), pulso de 66 bpm, saturação de oxigênio de 93%, frequência respiratória de 16 movimentos por minuto e ausculta com estertores grossos. O exame radiográfico exibiu opacidades em ambos os pulmões, principalmente no esquerdo (extensão de 30%), indicando a possibilidade de uma pneumonia intersticial viral. Exames sanguíneos revelaram leucopenia e resultados anormais de proteína C-reativa e de linfócitos. O diagnóstico de COVID-19 foi confirmado com base na análise de material da nasofaringe e orofaringe. A paciente foi tratada com medicamentos antivirais (Ganciclovir, Oseltamivir, Rezolsta) e anti-inflamatórios (Meropenem, Linezolida), com suporte ventilatório a partir de 20 de março de 2020. Após sete dias de admissão na unidade de cuidados para COVID-19, o quadro respiratório dela piorou. Exame de eletroencefalograma exibiu oclusão da artéria cerebral média e a paciente veio a óbito no dia seguinte, após múltiplos derrames isquêmicos. Os autores concluem que, apesar de não terem certeza da contribuição da COVID-19 no desenvolvimento de acidentes vasculares cerebrais (AVC), acreditam que essa experiência sirva para alertar outros profissionais para que estejam vigilantes a possibilidade de aumento nas complicações vasculares, incluindo AVC.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramente *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 5 de 8 critérios de avaliação foram atendidos. As falhas identificadas são decorrentes da ausência de informações sociodemográficas detalhadas sobre a paciente, falta de informações sobre seu histórico clínico e sobre a terapia medicamentosa utilizada, uma vez que faltam informações básicas, como a dosagem dos fármacos adotados.

LOPINAVIR/RITONAVIR, RIBAVIRINA E DEXAMETASONA

RELATO DE CASO \ *ARÁBIA SAUDITA*

Neste relato de caso os autores apresentam um homem de 60 anos, com hipertensão arterial e diabetes, diagnosticado como caso grave de COVID-19. Ele tinha histórico de tuberculose e, no momento, estava passando por episódio ativo da doença. O paciente foi admitido na emergência hospitalar com febre (38,6°C), tosse produtiva, dor no peito, mialgias, fadiga e desconforto respiratório. O exame físico revelou ruídos adventícios nas bases do pulmão. A saturação (SpO_2) estava em 74% em ar ambiente e o raio x de tórax apontou infiltrado intersticial bilateral, enquanto a tomografia computadorizada revelou opacidades vidro-fosco bilaterais e difusas. Eletrocardiograma, ecocardiograma, enzimas cardíacas, perfil de coagulação e outros exames laboratoriais estavam normais, exceto linfocitopenia e aumento de: proteína C-reativa, lactato desidrogenase e ferritina.

Após internação, o paciente recebeu suporte respiratório via cânula nasal e foi tratado com lopinavir/ritonavir e ribavirina por 14 dias, dexametasona por 7 dias e anticoagulante profilático. Como a infecção atual por *Mycobacterium tuberculosis* não estava sendo tratada, também foi iniciado tratamento padrão para tuberculose (isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol por 2 meses, seguido de isoniazida e rifampicina por mais 4 meses), embora ainda não tivesse sido concluído no momento do relato. O pesquisadores não observaram eventos adversos aos tratamentos e o paciente apresentou recuperação plena. O suporte respiratório foi descontinuado no dia 16 de internação e os testes RT-PCR para COVID-19 estavam negativos no dia 20. O paciente foi liberado para isolamento domiciliar após 27 dias e os autores afirmam que ele estava em acompanhamento pela equipe.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramente *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, todos os 8 critérios de avaliação foram atendidos. Há falhas na história clínica de tuberculose do paciente, mas os autores justificam não terem conseguido acesso às mesmas devido aos tratamentos terem sido realizados fora do país em anos anteriores.

HIDROXICLOROQUINA E TOCILIZUMABE

RELATO DE CASOS \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

A disfunção cardíaca associada à COVID-19 foi descrita apenas em adultos até o momento. Assim, os autores descrevem 3 casos de crianças previamente saudáveis apresentando choque e inflamação cardíaca relacionada à COVID-19. Caso 1: Paciente de 13 anos, sexo masculino, obeso e previamente saudável, sintomático para COVID-19, com radiografia de tórax mostrando opacidade basal esquerda, leucocitose, elevação significativa de marcadores inflamatórios associados à COVID-19, elevação na troponina T de alta sensibilidade (hsTnT) em 389 ng/l (< 6 a 14 ng/l), testou positivo para SARS-CoV-2 (RT-PCR) e foi intubado. Foi tratado com tocilizumabe e imunoglobulina intravenosa (IGIV) no dia 1 e o ecocardiograma transtorácico (ETT) mostrou melhora da função ventricular esquerda com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) de 49 %. O remdesivir e a metilprednisolona intravenosa foram iniciados no dia 2. No dia 4 foi extubado e teve alta no dia 11 (fim do remdesevir). Caso 2: Paciente do sexo masculino, 6 anos de idade, com história de asma persistente leve, sintomático para COVID-19, hipotenso, com sopro sistólico, insuficiência mitral leve e reversão holodiastólica do fluxo na aorta descendente, leucocitose, elevação significativa de marcadores inflamatórios associados ao COVID-19, insuficiência renal aguda (IRA), foi positivo para COVID-19 (teste rápido) e PCR negativo. Foi tratado com hidroxicloroquina por 5 dias, além de tocilizumabe por via intravenosa. Às 36 horas da admissão, todo o apoio inotrópico havia sido retirado e houve resolução da IRA. Recebeu alta no terceiro dia. Caso 3: Paciente do sexo feminino, 13 anos, com pequeno defeito do septo interventricular médio, sintomática para COVID-19, hipotensa (85/45 mm Hg), taquicárdica (134 bpm), com insuficiência mitral leve, reversão do fluxo holodiastólico na aorta descendente, pequeno derrame pericárdico, com contagem elevada de glóbulos brancos, elevação significativa de marcadores inflamatórios associados à COVID-19, com sons respiratórios diminuídos em base pulmonar, hsTnT era de 43 ng/L (< 6 a 14 ng/L), testou positivo para SARS-CoV-2 (RT-PCR). Foi tratada com infusão de milrinona e hidroxicloroquina. No

dia 2 seus marcadores inflamatórios e hsTnT haviam melhorado. No dia 3, mostrou melhora cardíaca, e a milrinona foi descontinuada. Recebeu alta no dia 4. Os autores concluem que essa população deve ser abordada com detalhes em trabalhos futuros, e esperam que os achados mostrados aumente a consciência sobre a disfunção e choque cardíacos associados à COVID-19.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 5/8 critérios foram contemplados. Como limitações, aponta-se: as características demográficas foram parcialmente descritas; as intervenções não foram descritas em detalhes, não incluindo as doses e tempo de tratamento para os três casos; e não há menção sobre eventos adversos.

VANCOMICINA, CEFEPIMA, ANTAGONISTA DE β-ADRENÉRGICO E INIBIDOR DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA

RELATO DE CASO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Nesse estudo, os autores relatam o caso de uma mulher de 44 anos. Após oito dias de calafrios, dor de garganta, tosse e mialgias, a paciente sentiu dores no peito e falta de ar. Assim, deu entrada no hospital. Na admissão, a temperatura era de 36,4°C, a frequência cardíaca de 103 batimentos por minuto, a pressão arterial de 79/51 mmHg, a frequência respiratória de 30 respirações por minuto e a saturação de oxigênio de 99% em ar ambiente. Os pulmões estavam limpos à ausculta. Uma ultrassonografia cardíaca revelou grave depressão da função do ventrículo esquerdo. Um teste de RT-PCR confirmou infecção por SARS-CoV-2. Nesse momento, foi iniciado um tratamento com vancomicina intravenosa e cefepima. Devido a persistência da hipotensão, dobutamina intravenosa foi adicionada à terapia. Imagens do coração e grandes vasos mostraram excelente opacificação do lado direito do coração e artérias pulmonares, mas baixa opacificação do lado esquerdo do coração e da aorta, o que foi sugestivo de disfunção cardíaca. A paciente foi encaminhada para UTI. Na ausência de dados claros sobre o tratamento da COVID-19, a paciente recebeu cuidados gerais de suporte. Devido a possibilidade de miocardite viral fulminante, imunoglobulina intravenosa (IVIG) foi administrada por 5 dias. Após um curso de 7 dias de vancomicina e cefepima, a paciente foi extubada e recebeu alta da UTI. Nesse momento, uma terapia com antagonista de ?-adrenérgico e um inibidor da enzima conversora de angiotensina foram iniciados. A paciente reportou melhora, sem falta de ar, tosse ou dor no peito e, portanto, recebeu alta para reabilitação em casa. Os autores concluíram que a paciente sofreu uma infecção por SARS-CoV-2 complicada por uma grave cardiomiopatia inflamatória e choque cardiogênico, mas que foi possível tratá-la com uma terapia de suporte.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 08 de 08 critérios foram atendidos. As informações sobre a condição clínica da paciente, antes e após as intervenções, bem como os dados demográficos, histórico médico, métodos diagnósticos e tratamentos utilizados, foram descritos de forma completa e detalhada.

TOCILIZUMABE E REMDESIVIR

RELATO DE CASO \ ITÁLIA

Trata-se de um relato de caso de um homem de 50 anos, com histórico de linfoma não-Hodgkin folicular tratado, que foi internado com febre, calafrios, tosse, fadiga e falta de ar durante mais de 20 dias. O exame físico revelou febre, pressão arterial de 93/53 mmHg, pulso de 87 bpm, frequência respiratória de 20 rpm e SPO2 de 96% em ar ambiente. Os resultados laboratoriais refletiram linfopenia 1,66 × 103 (0,35 × 103), AST de 38 U/L, ALT de 22 U/L (normal), PCR de 9,37 mg/dl (0,00–0,49 mg/dl) e DHL de 350 U/L (0 a 247 U/L). A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) mostrou uma espessura intersticial alveolar definida por opacidades em vidro fosco. O teste de RT-PCR foi negativo em duas ocasiões. O diagnóstico de pneumonia grave por COVID-19 e síndrome do desconforto respiratório agudo moderado (SDRA) foi realizado por broncoscopia e por lavado broncoalveolar concomitante (BALF), que apresentou resultado positivo para SARS-COV-2. O tratamento inicial consistiu em hidroxicloroquina, azitromicina e antibióticos para possível infecção bacteriana concomitante. Para reduzir a replicação viral e a resposta inflamatória, foi iniciado baricitinibe oral 4 mg/dia. Mesmo assim, os sintomas respiratórios e febre não melhoraram e os marcadores inflamatórios pioraram, sendo então iniciado tratamento com esteroides 1mg/kg e tocilizumabe na dose de 8 mg/kg por via intravenosa (IV). Após a administração de tocilizumabe, o nível de IL-6 diminuiu gradualmente (de 196 pg/mL para 73 pg/mL) com melhora gradual dos sintomas respiratórios e da função pulmonar, e sua febre desapareceu. No entanto, outra TCAR (dia 4 após tolicizumabe) mostrou piora do pulmão, seguida de piora clínica e resultados laboratoriais. Assim, foi administrado remdesivir com uma dose inicial de 200 mg IV, seguido de manutenção com remdesivir 100 mg IV a cada 24 horas nos 9 dias seguintes. Medidas de suporte, além de hidroxicloroquina e esteroides, foram mantidas. Nas 24 horas seguintes, as condições clínicas do paciente melhoraram, incluindo tosse seca e falta de ar, saturação e melhora nas imagens tomográficas do pulmão. Ele continua estável, em ar ambiente, e está progredindo em direção à alta. Os autores indicam que os achados sugerem fortemente que o tocilizumabe desempenha um papel no tratamento da tempestade de citocinas causada pela COVID-19, enfatizam a necessidade de detecção do genoma viral usando amostras de BALF e destacam que o início precoce do remdesevir pode ser eficaz no tratamento da COVID-19.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 5 de 8 critérios foram contemplados. Como limitações, aponta-se: as características demográficas foram parcialmente descritas; as intervenções não foram descritas em detalhes, não incluindo as doses e tempo de tratamento para todos os medicamentos utilizados; e não há menção sobre eventos adversos. Apesar dos autores indicarem o uso de tocilizumabe e remdesivir, o paciente também fez uso de hidroxicloroquina, que ainda é considerado experimental para COVID-19. Este fato pode ter influenciado na conclusão feita sobre os resultados.

ADALIMUMABE, ETANERCEPT, ABATACEPT, TOCILIZUMABE, TOFACITINIBE, BARICITINIBE, HIDROXICLOROQUINA

SÉRIE DE CASOS \ *ITÁLIA*

Nesse estudo, os autores avaliaram 13 pacientes que faziam uso de medicamentos antirreumáticos modificadores de doença (DMARD). Dentre eles, quatro pacientes foram diagnosticados com COVID-19 (grupo I), quatro apresentavam quadro clínico sugestivo de COVID-19 (grupo II) e cinco pacientes tiveram contato com pessoas diagnosticadas com COVID-19 (grupo III). A idade média foi de 58 ± 5, 56 ± 8 e 54 ± 12 anos, nos grupos I, II e III, respectivamente. Pacientes do sexo feminino correspondiam a 100% do grupo I, 75% do grupo II e 80% do grupo III. Em todos os grupos, foi relatado a presença de comorbidades, como hipertensão e doenças cardiovasculares. Dos pacientes com COVID-19 confirmada, dois faziam uso de etanercept, um de abatacept e um de tofacitinibe. Os pacientes com quadro sugestivo de COVID-19 faziam uso de etanercept (2), abatacept (1) e baricitinibe (1). Já os pacientes com contato com pessoas confirmadas para COVID-19, fizeram uso de adalimumabe (1), tocilizumabe (1), tofacitinibe (1) e baracitinibe (2). Todos os pacientes com COVID-19 confirmada receberam pelo menos um antibiótico, e os pacientes hospitalizados também receberam terapia anti-viral e hidroxicloroquina. No total, cinco pacientes estavam em tratamento estável anterior com hidroxicloroquina. Todos os pacientes com sintomas de infecção interromperam temporariamente o uso de DMARD no momento do início dos sintomas. Além disso, nenhum paciente apresentou piora no quadro clínico ou morte. Os autores concluem que esses achados não permitem inferências sobre a taxa de incidência da infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com doenças reumáticas, nem no resultado geral de pacientes imunocomprometidos afetados pela COVID-19. No entanto, os achados demonstram que pacientes com artrite crônica tratados com DMARD não parecem estar em maior risco de complicações respiratórias ou com risco de morte, devido à COVID-19, em comparação com a população em geral.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, 7 de 10 critérios foram contemplados. Neste estudo, os pacientes não foram incluídos consecutivamente. As características demográficas e informações clínicas dos pacientes foram superficialmente descritas. Além disso, os autores não realizaram análises estatísticas para comparar os três diferentes grupos da série.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136 | SUS | MINISTÉRIO DA SAÚDE | PÁTRIA AMADA BRASIL GOVERNO FEDERAL

REFERÊNCIAS

1. Funk CD, Laferrière C, Ardakani A. **A Snapshot of the Global Race for Vaccines Targeting SARS-CoV-2 and the COVID-19 Pandemic**. Front. Pharmacol. 11:937. Doi: 10.3389/fphar.2020.00937
2. Khuroo MA, Khuroo M, Khuroo MS, Sofi AA, Khuroo NS. **COVID-19 Vaccines: A Race Against Time in the Middle of Death and Devastation! Journal of Clinical and Experimental Hepatology, https://doi**.org/10.1016/j.jceh.2020.06.003
3. Chandrasekar VT, Venkatesalu B, Patel HK, Spadaccini M, Manteuffel J, Ramesh M. **Systematic Review and Meta-analysis of Effectiveness of Treatment Options Against SARS-CoV-2 infection**. J Med Virol. 2020. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32667699
4. Chen J, Xia L, Liu L, Xu Q, Ling Y, Huang D, *et al.* **Antiviral Activity and Safety of Darunavir/Cobicistat for Treatment of COVID-19**. Open Forum Infect Dis. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa241
5. Davoudi-Monfared E, Rahmani H, Khalili H, Hajiabdolbaghi M, Salehi M, Abbasian L, *et al.* **Efficacy and safety of interferon β-1a in treatment of severe COVID-19: A randomized clinical trial**. Antimicrob Agents Chemother. 2020;94:2–7. Disponível em: https://doi.org/10.1128/AAC.01061-20
6. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tebe C, Peñafiel J, Tobias A, *et al.* **Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial**. Clin Infect Dis. 2020 Jul 16:ciaa1009. doi: 10.1093/cid/ciaa1009. Online ahead of print.
7. Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, Bangdiwala AS, Abassi M, Lofgren SM, *et al.* **Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19**. Ann Intern Med [Internet]. 2020 Jul 16; Available from: https://doi.org/10.7326/M20-4207
8. Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Asín MAP, Calle GM, Bueno H, Caro-Teller JM, *et al.* **Tocilizumab for the treatment of adult patients with severe COVID-19 pneumonia: a single-center cohort study**. J Med Virol. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1002/jmv.26308
9. Cerasti D, Ormitti F, Pardatscher S, Malchiodi L, Picetti E, Menozzi R, *et al.* **Multiple Acute Ischemic Strokes in a COVID-19 Patient: a Case Report**. SN Compr Clin Med [Internet]. 2020.Disponível em: http://link.springer.com/10.1007/s42399-020-00388-9
10. Faqihi F, Alharthy A, Noor AF, Balshi A, Balhamar A, Karakitsos D. **COVID-19 in a patient with active tuberculosis: A rare case-report**. Respir Med Case Reports. 2020;31:101146. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2020.101146
11. Joshi K, Kaplan D, Bakar A, Jennings JF, Hayes DA, Mahajan S, *et al.* **Cardiac Dysfunction and Shock in Pediatric Patients With COVID-19**. JACC Case Rep. 2020;2(9):1267-70. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.05.082
12. Newton-Cheh C, Zlotoff DA, Hung J, *et al.* **Case 24-2020: A 44-Year-Old Woman with Chest Pain, Dyspnea, and Shock**. N Engl J Med (2020). Doi: 10.1056/NEJMcpc2004975
13. Sodani P, Mucci L, Girolimetti R, Tedesco S, Monaco F, Campanozzi D, *et al.* **Successful recovery from COVID-19 pneumonia after receiving baricitinib, tocilizumab, and remdesivir**. A case report: Review of treatments and clinical role of computed tomography analysis. Respiratory Medicine Case Reports. 2020; 31. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2020.101115
14. Monti S, Balduzzi S, Delvino P, *et al.* **Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies**. Ann Rheum Dis 2020;79:667–668. Doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217424

15. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 31: página 1-página 77.

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Informe diário de evidências:** COVID-19: n. 74: busca realizada em: 17 de julho de 2020. Brasília, DF, 2020.

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04474483/EUA	Anti-inflamatório	Melatonina	Placebo	Ainda não recrutando	16/07/2020	State University of New York at Buffalo
2	NCT04475107/Coréia	Anti-malárico	Artesunato/pironaridina	Placebo	Recrutando	17/07/2020	Shin Poong Pharmaceutical Co. Ltd.
3	NCT04475991/México	Antivirais	Maraviroc; favipiravir; maraviroc + favipiravir	hidroxicloroquina ou cloroquina com ou sem azitromicina	Ainda não recrutando	17/07/2020	Hospital General de Mexico Dr. Eduardo Liceaga, Secretaria de Salud Mexico, Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutricion Salvador Zubira, Centro de Investigación en Enfermedades Infecciosas, Mexico
4	NCT04473053/Reino Unido	Anticoagulante	Mesilato de Nafamostat; TD 139	Tratamento padrão	Recrutando	16/07/2020	University of Edinburg, University of Oxford
5	NCT04473690/EUA	Vacina	KBP-COVID-19	Placebo	Ainda não recrutando	16/07/2020	Kentucky BioProcessing, Inc.
6	NCT04473170/ Emirados Árabes Unidos	Terapia celular	Células Estaminais Sanguíneas Periféricas Não Hematopoiéticas Autólogas	Tratamento padrão	Completo	16/07/2020	Abu Dhabi Stem Cells Center
7	NCT04475601/Suécia	Antineoplásico	Enzalutamida	Sem comparador	Recrutando	17/07/2020	Umeå University
8	NCT04473248/Kuwait	Imunoterapia	Plasma convalescente	Tratamento padrão	Recrutando	16/07/2020	Spartan Bioscience Inc, Humber River Hospital, The Ottawa Hospital
9	NCT04473261/ Paquistão	Suplemento alimentar	Iodo	Placebo	Recrutando	16/07/2020	Sohaib Ashraf
10	NCT04475120/Itália	Imunomodulador	Lactoferrina	Sem comparador	Completo	17/07/2020	University of Rome Tor Vergata

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
11	NCT04475302/India	Vacina	BCG (Bacillus Calmette-Guérin)	Não vacinados	Recrutando	17/07/2020	Tuberculosis Research Centre, India; ICMR-National Institute for Research in Tuberculosis, Chennai, Tamil Nadu; All India Institute of Medical Sciences, New Delhi; National Institute for Research in Environmental Health, Bhopal, Madhya Prades; National Institute of Occupational Health, Ahmedabad, Gujarat; King Edward Memorial Hospita; National Institute for Implementation Research on Non-Communicable Disease
12	NCT04475588/India	Imunomodulador	Itociluzimabe	Tratamento padrão	Completo	17/07/2020	Biocon Limited
13	NCT04475081/EUA	Vacina	MMR (tríplice viral)	Placebo	Ainda não recrutando	17/07/2020	Louisiana State University Health Sciences Center in New Orleans; Parsemus Foundation

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): Um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
5	01/04/2020	Avaliação de protocolo de tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo clínico fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio clínico pragmático controlado randomizado multicêntrico da eficácia de dez dias de cloroquina no tratamento da pneumonia causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de	Sociedade Benef. Israelita Bras. –
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnostico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — Pacientes não Hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação deHidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação àazitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelovírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (covid-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas estratégias terapêuticas em pacientes com pneumonia grave induzida por SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	16/04/2020	Impacto do uso de medicações antirretrovirais e da cloroquina sobre a ocorrência e gravidade de	Hospital das Clínicas da Faculdade
27	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
28	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
29	17/04/2020	Hidroxicloroquina e lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
31	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
32	21/04/2020	Avaliação do uso terapêutico da hidroxicloroquina em pacientes acometidos pela forma leve da COVID-19: ensaio clínico randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
34	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
35	25/04/2020	O uso da fototerapia de uvb com banda estreita na prevenção de infecções virais hospitalares durante a pandemia de COVID-19: um ensaio clínico randomizado e aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
36	25/04/2020	Intervenção percutânea cardiovascular assistida por robô como estratégia para reduzir o risco de contaminação intra-procedimento pelo COVID-19 e outros vírus respiratórios – um estudo piloto para minimizar a exposição de pacientes e profissionais da saúde ao ar exalado durante a intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
37	26/04/2020	Estudo clínico de fase i para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
38	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
39	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
40	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC
41	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
42	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID 19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
43	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
44	05/12/2020	Atenção em saúde mental por teleatendimento para profissionais de saúde no contexto da infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
45	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
46	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
47	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
48	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
49	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
50	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
51	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
52	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
53	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
54	20/05/2020	Plasma convalescente para pacientes críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
55	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
56	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
57	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
58	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
59	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
60	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto
61	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumoniapor COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
62	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
63	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
64	25/05/2020	Avaliação da eficácia e segurança das células-tronco mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
65	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hiroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (CLOVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
66	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
67	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
68	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
69	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.
70	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
71	26/05/2020	Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde
72	27/05/2020	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA
73	29/05/2020	Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIon cOroNavirus)	SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
75	30/05/2020	O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado.	Hospital São Rafael S.A
76	30/05/2020	Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária	Unidade Saúde-Escola
77	30/05/2020	COVID 19 e secreção vaginal	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
78	31/05/2020	Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
79	01/06/2020	Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
80	01/06/2020	Uso de plasma convalescente como alternativa no tratamento de pacientes críticos diagnosticados com COVID-19	Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia S.A.
81	03/06/2020	Plasma de convalescente para COVID-19	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
82	03/06/2020	Uso de difosfato de cloroquina, associada ou não com azitromicina, para manejo clínico de pacientes com suspeita de infecção pelo novo coronavirus (COVID-19), acompanhados em um programa de referência para cuidados domiciliares.	Hospital da Baleia/Fundação Benjamin Guimarães

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
83	02/06/2020	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes internados com COVID 19	Associacao Brasileira de Ozonioterapia
84	02/06/2020	Avaliação de Eficácia da Metilprednisolona e da Heparina em pacientes com pneumonia por COVID-19: Um estudo fatorial 2 x 2 controlado e randomizado	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
85	02/06/2020	Estudo controlado de fase IIB, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança do naproxeno em comparação a placebo em associação a azitromicina ou levofloxacina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundacao Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
86	02/06/2020	Vesículas extracelulares de células mesenquimais no tratamento da falência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico duplo-cego randomizado	Faculdade de Medicina – UFRJ
87	02/06/2020	Ventilador de exceção para a Covid-19 – UFRJ (VExCO)	Hospital Universitário
88	02/06/2020	Estudo piloto prospectivo, braço único, de intervenção com transfusão de plasma de doadores convalescentes de COVID-19 em pacientes portadores de infecção grave por SARS-CoV-2.	Instituto de Ensino e Pesquisas São Lucas – IEP – São Lucas
89	04/06/2020	Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante.	Universidade Federal de São Paulo
90	04/06/2020	Estudo clínico para infusão de plasma convalescente no tratamento de pacientes com coronavírus (COVID-19) no estado da Paraíba	Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB
91	08/06/2020	Efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com SARS-CoV-2	Universidade de Passo Fundo
92	08/06/2020	Eficácia da suplementação de vitamina D no tempo de internação e uso de ventilação mecânica empacientes hospitalizados com COVID-19: ensaio clínico randomizado duplo-cego	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO
93	08/06/2020	Estudo aberto do uso de plasma convalescente em indivíduos com COVID-19 grave.	Departamento de Bioquímica – Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília - DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
94	08/06/2020	Terapia antitrombótica para melhoria das complicações do COVID-19 (ATTACC).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
95	06/06/2020	Produção de insumos e desenvolvimento de novas tecnologias para diagnóstico molecular e imunológico de COVID-19	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
96	10/06/2020	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado para avaliação do uso de hidroxicloroquina ± azitromicina ou imunoglobulina em pacientes com insuficiência respiratória por COVID-19 nos Hospitais Universitários Federais da Rede Ebserh	Empres Brasileira de Serviços Hospitalares – EBSERH
97	10/06/2020	Estudo de prevalência de tromboembolismo venoso, preditores de prognóstico e tromboprofilaxia farmacológica na COVID-19	Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP
98	13/06/2020	Validação clínica de respirador de propulsão mecânica para uso em pacientes do Hospital das Clínicas da FMUSP para posterior utilização nas UTI's de pacientes acometidos pela doença COVID-19, que necessitam de assistência respiratória mecânica	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
99	13/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco – UFPE
100	13/06/2020	Anticorpos recombinantes: uma promissora imunoterapia contra a pandemia COVID-19	Fundação Oswaldo Cruz
101	13/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19	Universidade Federal do Ceará/PROPESQ
102	15/06/2020	Um estudo de fase 1B, duplo-cego, controlado por placebo, de variação de dose para avaliar a segurança, farmacocinética, e efeitos anti-virais de galidesivir administrado via infusão intravenosa aos participantes com febre amarela ou COVID-19. Protocolo BCX4430-108/DMID 18-0022.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
103	15/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação Universidade Federal do Ceará (PROPESQ/UFC)

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
104	15/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
105	18/06/20	Uso de BCG como prevenção de COVID-19 em prossionais de saúde	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
106	18/06/20	Estudo de Fase 2, aberto, randomizado de eficácia e segurança de acalabrutinibe com os melhores cuidados de suporte versus os melhores cuidados de suporte em participantes de pesquisa hospitalizados com COVID-19.	Associação Beneficente Síria – São Paulo (SP)
107	18/06/20	Utilização da enoxaparina em dose anticoagulante em pacientes hospitalizados com síndrome respiratória aguda grave por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
108	18/06/20	Estudo internacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e a segurança da dapagliflozina na insuficiência respiratória em pacientes com COVID-19 – DARE19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein
109	22/06/20	Estudo multicentrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes ambulatoriais com COVID 19	Associação Brasileira de Ozonioterapia (Aboz)
110	22/06/20	Efetividade terapêutica do plasma de convalescente de COVID-19 produzido pelo HEMOPE: Um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e controlado	Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco – FCM/UPE
111	22/06/20	Uso de plasma convalescente em portadores de COVID-19	Secretaria Estadual de Saúde de Goiás Hemocentro Coordenador Estadual de Goiás Dr. Nion Albernaz (SES – GO/Hemogo)
112	22/06/20	Uso de ANTI-IL17 em pacientes com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) associada a COVID-19	Fundação de Desenvolvimento da Pesquisa Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG
113	22/06/20	Estudo randomizado duplo-cego de ruxolitinibe em pacientes com síndrome de desconforto respiratório agudo por SARS-COV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
114	22/06/20	Estudo de fase 2, multicêntrico, prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de ANG-3777 em pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 confirmada.	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
115	25/06/20	Avaliação da eficácia de diferentes antimicrobianos na redução da carga viral salivar de SARS-CoV-2 Um estudo clínico controlado e randomizado	Universidade Federal do Rio Grande do Sul UFRGS
116	25/06/20	Avaliação do uso de metilprednisona em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda por COVID-19	Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo – Iamspe
117	25/06/20	214094-Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do otilimabe IV em pacientes com doença pulmonar grave relacionada ao COVID-19	Instituto de Infectologia Emílio Ribas Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
118	25/06/20	I4V-MC-KHAA – Estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos de baricitinibe em pacientes com infecção por COVID-19	Hospital Santa Paula – SP
119	25/06/20	Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do remdesivir com tocilizumabe em comparação ao remdesivir com placebo em pacientes hospitalizados com pneumonia grave pela COVID-19. Protocolo Wa42511	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
120	29/06/20	A eficácia da heparina e do tocilizumabe na melhora clínica de pacientes com infecção grave pela COVID-19: um ensaio clínico multicêntrico randomizado (HEPMAB-COVID TRIAL)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
121	29/06/20	ESTUDO CoV-Hep: Ensaio clínico randomizado e pareado comparando modalidades de anti-coagulação regional em hemodiálise veno-venosa continua em portadores de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
122	29/06/20	PDY16879: – Estudo fase 1b, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e o efeito imunomodulador do inibidor de RIPK1 SAR443122 em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
123	29/06/20	Um estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e atividade antiviral de BLD 2660 em pacientes hospitalizados com diagnóstico recente de COVID-19 em comparação com o padrão de cuidados.	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP
124	29/06/20	Protocolo CINC424J12301-Estudo de Fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança de ruxolitinibe em pacientes com tempestade de citocinas associada à COVID-19 (RUXCOVID)	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
125	02/07/20	Terapia celular para o tratamento da insuficiência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico piloto utilizando células mesenquimais.	Hospital São Rafael – HSR/Bahia
126	02/07/20	Estudo de eficácia da vacina oral da pólio (VOP) na prevenção da COVID-19 em adultos	Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC
127	02/07/20	Estudo clínico para avaliar a segurança e tolerabilidade de infusão intravenosa de plasma do sangue de cordão umbilical e placentário humano (Plasmacord®) em pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente de infecção pelo SARS-CoV-2	Hospital Alemão Oswaldo Cruz.
128	02/07/20	Um ensaio clínico randomizado de fase 2 para avaliar a eficácia e a segurança de plasma humano convalescente anti-SARS-CoV-2 em adultos gravemente enfermos com COVID-19	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/ Fiocruz RJ
129	02/07/20	Avaliação do uso de corticósteróide inalatório em pacientes com diagnóstico suspeito ou confirmado de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
130	12/07/20	Protocolo de pesquisa clínica para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal (ozonioterapia) no tratamento da COVID-19 estudo clínico, aberto, fase III, multicêntrico, prospectivo, comparativo, controlado, randomizado para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal no controle precoce da progressão da doença em pacientes com covid19 que apresentem sintomas respiratórios infecciosos agudos	Sociedade Brasileira de Ozonioterapia Médica SOBOM/ SP
131	12/07/20	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado e duplo-cego para uso da Oxigenoterapia Hiperbárica em paciente hospitalizados com Covid-19	Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais- UFMG

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
132	12/07/20	Avaliação da terapia com plasma convalescente em pacientes internados por COVID-19.	Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará- ICS/UFPA
133	12/07/20	Avaliação dos parâmetros evolutivos da hemostasia na infecção por SARS-CoV-2 e estratégias de intervenção através de ensaio clínico adaptativo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
134	12/07/20	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do tocilizumabe em pacientes hospitalizados com pneumonia pela COVID-19. Protocolo MI42528.	Centro Multidisciplinar de Estudos Clínicos CEMEC/SP
135	12/07/20	Protocolo MS200569-0026: Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de M5049 em participantes hospitalizados com pneumonia por COVID-19.	Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte.
136	12/07/20	Ensaio clínico fase III duplo-cego, randomizado, controlado com placebo para Avaliação de Eficácia e Segurança em Profissionais da Saúde da Vacina adsorvida COVID-19 (inativada) produzida pela Sinovac	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972